

Laporan Penelitian**Pengaruh *heat shock protein-70* (HSP70) dan *heat shock factor-1* (HSF-1) pada polip hidung****Iwan Setiawan Adji*, Juliati Hood Assegaf**, Manshur Shidiq Wiyadi******Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Rumah Sakit Karanganyar/Kabupaten Karanganyar**Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/
Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya*** Rumah Sakit Khusus Infeksi Universitas Airlangga,
Surabaya**ABSTRAK**

Latar belakang: Penyebab rekurensi polip hidung multifaktorial dan pertumbuhan polip diduga karena pemulihan luka yang terganggu, dengan HSP70 dan HSF-1 sebagai molekul yang berperan. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh HSP70 dan HSF-1 pada kejadian tumbuh polip hidung. **Metode:** Penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Karanganyar, dengan desain potong lintang dan pengambilan percontoh secara berurutan untuk mengamati kejadian tumbuh polip hidung, menggunakan polip yang tumbuh kembali pasca terapi polipektomi sederhana dan kortikosteroid topikal selama 6 minggu. Pewarnaan imunohistokimia dilakukan untuk menilai imunoreaktivitas secara kuantitatif pada HSP70 dan HSF-1 area epitel, area stroma dan area total (area epitel dan area stroma). **Hasil:** Ekspresi rerata HSP70 total (stroma dan epitel), stroma saja dan epitel saja lebih rendah bermakna ($p < 0,05$) pada polip yang tumbuh kembali. Peningkatan ekspresi HSF-1 epitel meningkat bermakna pada polip yang tumbuh kembali ($p = 0,041 < 0,05$), sedangkan ekspresi HSF-1 total dan area stroma mengalami peningkatan tetapi secara statistik tidak bermakna ($P > 0,05$). Hasil uji korelasi antara perubahan ekspresi HSP70 dan perubahan ekspresi HSF-1 pada tiga area adalah bermakna ($p < 0,05$). Nilai korelasi Pearson sebesar -0,540 (area total), -0,521 (area stroma) dan -0,517 (area epitel), menunjukkan korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang sedang. **Kesimpulan:** Penurunan ekspresi HSP70 total, stroma dan epitel, berpengaruh pada kejadian polip hidung yang tumbuh kembali, sedangkan peningkatan HSF-1 hanya pada epitel yang berpengaruh pada kejadian polip hidung tumbuh. Didapati korelasi berkekuatan sedang dengan arah negatif, yaitu peningkatan ekspresi HSF-1 sementara ekspresi HSP70 menurun.

Kata kunci: *Heat shock protein 70, heat shock factor-1, polip hidung***ABSTRACT**

Background: Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps is multifactorial, and remained unclear with unsatisfactory result of its treatment. Evidence suggests growth of polyps allegedly due to impaired wound healing. HSP 70 and HSF-1 have role in wound healing but its effect on the growth of nasal polyps is unknown. **Objective:** To determine the effect of HSP70 and HSF-1 in nasal polyp growth. **Methods:** The study was performed in Distric Hospital of Karanganyar, involving patients who were consecutively sampled, to observe re-growth of the polyps after simple polypectomy and topical corticosteroids therapy for 6 weeks. Immunoreactive cells of HSP70 and HSF-1 were calculated in epithelium area, stroma area and total area of epithelium and stroma. **Results:** A decrease expression of HSP70 in the total area (stroma and epithelium), stroma and epithelium were found in re-growth NP tissue, and statistically significant ($p < 0.05$). An increased expression of epithelial HSF-1 was statistically significant ($p = 0.041 < 0.05$), while of total and stromal HSF-1 was statistically not significant ($p > 0.05$). A decrease of the HSP70 and an enhanced of HSF-1 expression was significant ($p < 0.05$). Pearson correlation value of -0.540 for total area, -0.521 for stroma area and -0.517 for epithelium area, showed

a negative correlation with moderate strength of the correlation. **Conclusion:** A decreased expression of total, epithelial and stromal area of HSP70 influence the incidence of NP re-growth. Only epithelial HSF-1 associated with regrew of NP. The moderate strength of correlation with a negative direction occurs in HSF-1 and HSP70 expression.

Keywords: Heat shock protein 70, heat shock factor-1, nasal polyps

Alamat korespondensi: DR. Dr. Iwan Setiawan Adji, SpTHT-KL, RSUD Karanganyar, Jl. Laksda Yos Sudarso, Kel Bejen, Kec, Karanganyar. Jawa Tengah. Email: dr.iwansetiawan@gmail.com.

PENDAHULUAN

Polip hidung adalah penyakit inflamasi dan diduga sebagai stadium akhir dari penyakit inflamasi pada mukosa hidung. Secara makroskopik, polip hidung tampak sebagai lesi non-neoplastik yang merupakan edema mukosa sinonasal yang berasal dari meatus medius dan sinus etmoid, dengan ukuran yang semakin membesar sehingga mengalami prolaps ke dalam rongga hidung.¹

Polip hidung dapat menyebabkan gejala hidung tersumbat, rinore, dan hiposmia. Walaupun tidak menyebabkan gangguan yang mengancam jiwa, tetapi berdampak besar pada kualitas hidup penderita.² Polip hidung dapat mengganggu fungsi dasar mukosa hidung, yaitu melawan infeksi dan mengkondisikan udara yang masuk ke saluran napas bawah, dan dapat menyebabkan eksaserbasi asma dan hiperresponsif.³ Poliposis yang masif dapat menyebabkan perubahan struktur *craniofacial* dan menyebabkan *hypertelorism*.⁴ Kondisi yang lebih memperberat gangguan kualitas hidup penderita adalah bila timbul komplikasi ke orbita, atau intrakranial.⁵

Penyebab polip hidung multifaktorial, yaitu patogenesisnya belum jelas dan terapinya pun pada akhirnya memberikan hasil yang tidak memuaskan. Walaupun bedah sinus endoskopik fungsional (BSEF) menjadi standar terapi, tetapi prevalensi polip hidung rekuren pada rinosinusitis kronik pasca terapi BSEF masih tinggi, yaitu sebesar 37,4%.⁶ Wynn dan Har-El⁷ melaporkan persentasenya mencapai 60% (118 pasien).

Teori yang menjelaskan respon inflamasi untuk polip hidung bervariasi, karena polip hidung merupakan *endpoint* dari proses inflamasi berbagai penyakit seperti rinitis alergi/non alergi, asma, fibrosis kistik, diskinesia silia, intoleransi asam asetil salisilat, rinosinusitis jamur eosinofilik. Bukti menunjukkan peristiwa awal tumbuh polip hidung adalah pemulihan luka yang terganggu. Demikian juga kejadian rekurensi polip hidung pasca terapi dapat diduga karena adanya kejadian gangguan mekanisme pemulihan luka.⁸

Respon *heat shock* adalah respon homeostasis utama selain respons inflamasi terhadap ancaman (*insult*) ekstraselular. *Heat shock protein* (HSP) adalah kelompok protein yang banyak tersedia dan berperan penting sebagai sitoprotektif. HSP70 merupakan HSP yang sedikit atau tidak ada pada kondisi normal, tetapi meningkat ekspresinya saat kondisi sakit. *Heat shock factor* (HSF-1) adalah faktor transkripsi untuk protein *heat shock*, merupakan komponen kunci respon *heat shock* dan dapat memicu maupun menghambat aktivitas HSP70.⁹

Pada dasarnya fungsi HSP adalah sebagai *molecular chaperones*, memfasilitasi *folding* protein sel, mencegah agregasi protein, atau mendegradasi protein yang mengalami kesalahan *folding*.¹⁰ Luka mengandung banyak HSP70, yang diduga berfungsi proteksi terhadap jejas jaringan dengan menjaga sintesis dan konformasi protein yang sesuai, memperbaiki protein rusak, sehingga mempromosikan penyembuhan jaringan luka.

HSP70 pada kulit tersedia di keratinosit, terutama pada lapisan atas epidermis juga di fibroblast, makrofag, dan endotel.¹¹ Efek HSP70 intraselular sebagai anti-inflamasi dan efek proliferasi sel mendukung perannya pada pemulihan luka. HSP70 ekstraselular yang secara pasif terlepas saat setelah kematian sel, atau secara aktif melalui sistem eksosom, berefek pada peningkatan pembersihan debris luka melalui peningkatan kemampuan fagositosis makrofag.¹²

HSF-1 merupakan faktor transkripsi sintesis HSP, dan keduanya mempunyai hubungan saling meregulasi. Peningkatan HSF-1 akan meningkatkan HSP, sementara penurunannya akan menurunkan HSP. Namun sebaliknya, peningkatan HSP yang berlebih akan menimbulkan *feedback* negatif pada aktivitas HSF-1, akibatnya sintesa HSP berkurang.¹⁰ Baru-baru ini diketahui bahwa komposisi lipid dan arsitektur membran berperan sebagai sensor respon *heat shock* melalui aktivasi HSF-1, sehingga pada kejadian luka, tekanan pada membran sel epitel dapat mengaktifasi HSF-1 dan selanjutnya akan meningkatkan sintesis HSP.¹³ HSF-1 juga berperan sebagai faktor transkripsi protein *tight junction*, *occludin-1*, yang berperan penting menjaga integritas epitel dan membantu epitelisasi pada pemulihan luka.¹⁴ HSF-1 mengatur aktivitas NFIL-6, yaitu faktor transkripsi untuk IL-6. Diketahui bahwa IL-6 berperan untuk keberadaan neutrofil dan makrofag di luka. Reduksi IL-6 akan menyebabkan berkurangnya neutrofil dan makrofag di luka.¹⁵

Pengamatan pada kejadian penyembuhan luka kornea menunjukkan bahwa penurunan ekspresi HSP70 akan memperlama pemulihan luka.¹⁶ HSP70 menurun juga pada kejadian penyembuhan luka penderita diabetes, menyebabkan luka sulit menutup.¹⁷ Penurunan ekspresi HSP70 dilaporkan pada pajanan medan elektromagnet terhadap sel yang lama dan kontinyu. Perubahan ekspresi HSP70 tidak sama untuk setiap jenis sel. Efek

hipoksia kronik terhadap sel epitel bronkus menyebabkan penurunan ekspresi HSP70, sedangkan pengamatan pada jaringan paru tidak ada perubahan ekspresi HSP70.¹⁸

Diketahui peran HSP70 dan HSF-1 pada penyembuhan luka sedangkan pengaruh keduanya pada kejadian tumbuh polip hidung belum diketahui. Tujuan utama dari laporan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh HSP70 dan HSF-1 pada kejadian tumbuh polip hidung. Tujuan khusus penelitian adalah mengidentifikasi apakah ekspresi HSP70 atau HSF-1 berpengaruh pada kejadian tumbuh polip hidung, serta apakah ada korelasi antara perubahan ekspresi HSP70 dan perubahan ekspresi HSF-1 pada kejadian tumbuh polip hidung.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pengambilan data secara potong lintang, pengambilan sampel dilakukan dengan teknik berurutan. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Karanganyar, Kecamatan Karanganyar, Kabupaten Karanganyar. Waktu penelitian sejak bulan Agustus 2012-2014. Percontohan penelitian adalah penderita rinosinusitis kronis dengan polip pada populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien dengan usia antara 15-60 tahun. Bersedia mengikuti setiap tahapan dan prosedur penelitian dari awal sampai berakhirnya penelitian dan setuju untuk dilakukan sebagai sampel penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Diagnosis rinosinusitis kronis dengan polip hidung bilateral, jika pada pemeriksaan dengan endoskopi, terlihat polip meatus media. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan polip. Tidak menggunakan kortikosteroid 2 minggu sebelum tindakan. Kriteria eksklusi yaitu percontohan yang mempunyai sakit jantung, atau diabetes mellitus, infeksi akut, riwayat perdarahan.

Percontoh tidak dapat dievaluasi dengan pemeriksaan pada minggu keenam, dan tidak patuh terhadap prosedur terapi, atau timbul efek samping obat. Percontoh menolak untuk melanjutkan pengobatan.

Jumlah percontoh dalam penelitian ini adalah 17 orang. Untuk mengamati kejadian tumbuh polip hidung, peneliti menggunakan kondisi polip yang tumbuh kembali pasca terapi polipektomi sederhana dalam anestesi lokal dan terapi medikamentosa optimal (kortikosteroid topikal selama 6 minggu). Polipektomi sederhana adalah tindakan pengambilan polip hidung dengan anestesi lokal (lidokain gel). Polip diambil semaksimal mungkin tanpa merusak tulang. Penderita mendapat amoksisilin 500 mg per 8 jam selama 1 minggu, dan selama 6 minggu mendapat terapi kortikosteroid topikal. Tindakan dilakukan oleh dokter ahli THT-KL terlatih. Bahan jaringan yang didapat dari rongga hidung kiri pasca tindakan tindakan polipektomi sederhana ditetapkan sebagai kondisi awal luka, sedangkan pengambilan bahan jaringan dari rongga hidung kiri 6 minggu pasca tindakan ditetapkan sebagai polip akibat gangguan pemulihan luka. Setiap bahan jaringan dimasukkan ke dalam botol khusus berisi formalin 10%, kemudian dikirim dalam termos pembawa ke laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Moewardi Surakarta untuk dibuat *paraffin* blok. Setelah terkumpul 17 pasang *paraffin* blok, selanjutnya dikirim ke Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr. Soetomo, untuk dilakukan pemotongan setebal 4 mikron. Irisan jaringan tersebut diletakkan pada *object glass* dan segera dilakukan pewarnaan teknik imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal untuk HSP70 dan HSF-1. Penilaian dilakukan secara kuantitatif visual dengan mikroskop Nikon Ys 100 dengan pembesaran 400 kali untuk 10 lapang pandang. Perhitungan dilakukan terhadap sel yang imunoreaktif; tercatat merah pada sitoplasma pada area epitel, area stroma dan pada total area (area epitel maupun area stroma), jumlah seluruh

sel imunoreaktif dimasukkan sebagai data. Data dikelola dengan menggunakan uji komparatif dan uji korelatif. Analisis dengan uji statistik dilakukan dengan bantuan komputer menggunakan perangkat lunak SPSS versi 17.

HASIL

Pada penelitian ini jaringan polip yang didapat dari penderita yang mengalami rekurensi sesudah terapi merupakan polip yang tumbuh kembali dan terjadi akibat gangguan pemulihan luka, ditandai dengan ekspresi HSP70 pada area total (area stroma dan epitel), area stroma, dan area epitel polip hidung menurun dibanding sebelum terapi. Hal ini menunjukkan pada polip hidung yang tumbuh kembali terjadi penurunan ekspresi HSP70.

Pada kondisi tanpa *stress*, HSP70 terikat di HSF-1. HSF-1 merupakan regulator sintesis HSP70. Pada saat ada protein yang mengalami denaturasi, HSP70 akan terikat ke protein tersebut, dan melepas HSF-1. HSF-1 menjadi aktif dan berpindah ke nukleus, kemudian akan mengaktifkan gen HSP70, untuk sintesis HSP70.¹⁹

Pada penelitian ini ekspresi HSF-1 pada area total (area stroma dan epitel), area stroma, dan area epitel polip hidung setelah terapi meningkat dibanding sebelum terapi. Dengan demikian ada peningkatan ekspresi HSF-1 pada kejadian polip hidung tumbuh.

Rerata dan simpangan baku dari jumlah sel hasil pemeriksaan yang mengekspresikan HSP70, dan HSF-1 pada polip hidung yang mengalami rekurensi seperti terlihat pada tabel 1.

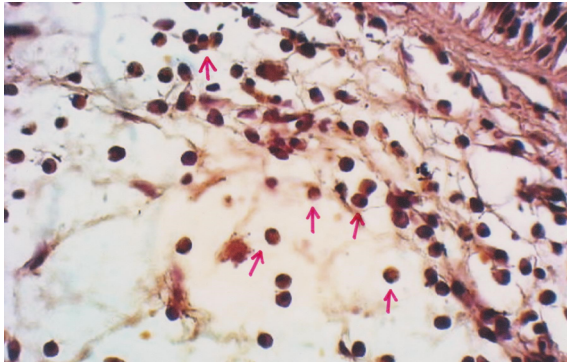
Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah variabel dari sampel terdistribusi normal atau tidak. *One-Sample Komogorov-Smirnov test* untuk kelompok HSP70 dan HSF-1, baik area total (area stroma dan epitel), area stroma, dan area

epitel, semua mempunyai $p\text{-value} > 0,05$ (data berdistribusi normal), sehingga uji analisis untuk dua kelompok berpasangan digunakan uji T. Tabel 1 menunjukkan nilai rerata (*mean*) dan simpangan baku dari jumlah pemeriksaan ekspresi protein HSP70 dan HSF-1 dari total (stroma dan epitel), epitel, stroma jaringan polip hidung pra dan pasca terapi.

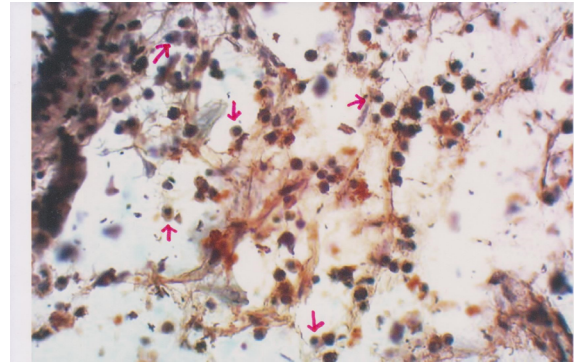
Hasil uji hipotesis komparatif, untuk ekspresi HSP70 total (stroma dan epitel), stroma, dan epitel polip hidung pasca terapi menurun, dibanding polip hidung pra terapi, dan terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Terjadi peningkatan tidak bermakna ($p > 0,05$)

pada ekspresi HSF-1 total (stroma dan epitel) dan stroma, polip hidung sesudah terapi dibanding polip hidung sebelum terapi, sedangkan pada area epitel terjadi peningkatan secara bermakna ($p = 0,041 < 0,05$) (tabel 1).

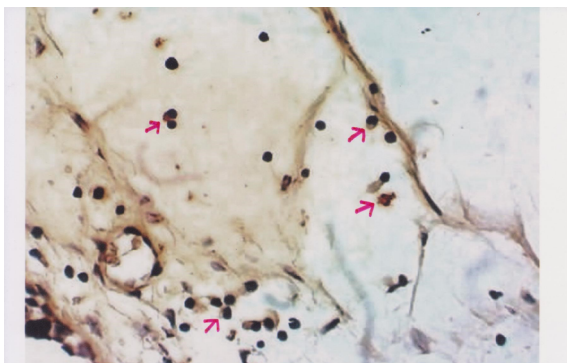
Uji normalitas untuk variabel HSP70 dan HSF-1, dengan menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov test* menunjukkan nilai $p > 0,05$, yang berarti dua variabel tersebut berdistribusi normal sehingga dapat diuji secara parametrik dengan uji korelasi Pearson (tabel 2).



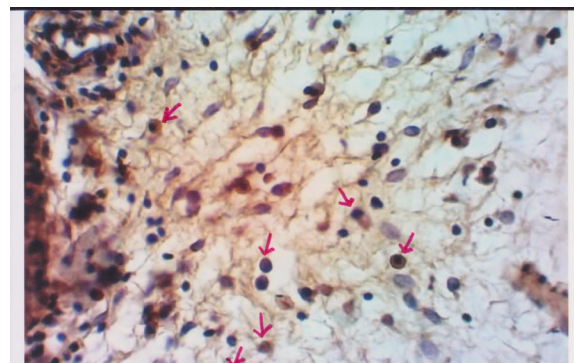
Gambar 1. Sel yang mengekspresi HSP70 (anak panah merah) sebelum terapi, pada pengecatan imunohistokimia terhadap HSP70 dengan antibodi spesifiknya. Pembesaran 400x.



Gambar 2. Sel yang mengekspresi HSP70 (anak panah merah) setelah terapi, pada pengecatan imunohistokimia terhadap HSP70 dengan antibodi spesifiknya. Pembesaran 400X.



Gambar 3. Sel yang mengekspresi HSF-1 (anak panah merah) sebelum terapi, pada pengecatan imunohistokimia terhadap HSF-1 dengan antibodi spesifiknya. Pembesaran 400X.



Gambar 4. Sel yang mengekspresi HSF-1 (anak panah merah) setelah terapi, pada pengecatan imunohistokimia terhadap HSF-1 dengan antibodi spesifiknya. Pembesaran 400X.

Hasil menunjukkan bahwa korelasi antara perubahan ekspresi HSP70 dan perubahan ekspresi HSF-1 pada tiga area adalah bermakna. Nilai korelasi Pearson (r) sebesar 0,540 (area total), 0,521 (area

stroma) dan 0,517 (area epitel) menunjukkan korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang sedang. Semakin kuat ekspresi HSF-1 semakin lemah ekspresi HSP70 pada polip hidung tumbuh (tabel 3).

Tabel 1. Ekspresi HSP 70 dan HSF-1 pra dan pasca polipektomi dilanjutkan steroid topikal intranasal selama 6 minggu pada area total, epitel dan stroma

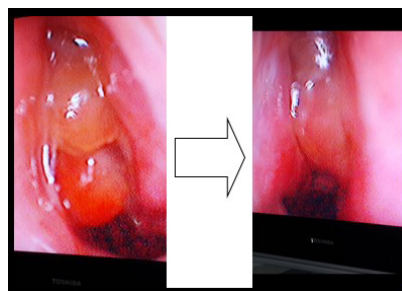
	HSP 70 Pra	HSP 70 Pasca	HSF 1 Pra	HSF-1 Pasca
Total (Epitel + Stroma)				
Rerata	139,29	80	109,18	111,41
Simpang baku	67,942	58,871	104,098	78,187
Min - Maks	49-281	12-189	15-380	
Epitel				
Rerata	21,59	14,47	12,06	18,00
Simpang baku	11,517	10,672	9,865	15,568
Min- Maks	9-50	3-33	2-38	4-53
Stroma				
Rerata	106,82	59,82	106,41	133,65
Simpang baku	62,262	41,527	73,80	133,65
Min- Maks	25-231	16-148	28-288	29-383

Tabel 2. Uji komparatif ekspresi protein HSP70 dan HSF-1 dari total (stroma dan epitel), stroma, dan epitel jaringan polip hidung pra dan pasca terapi

	Total (stroma dan epitel)	Stroma	Epitel
HSP70 pra – pasca	Berbeda $p=0,001<0,05$	Berbeda $p=0,000<0,05$	Berbeda $p=0,025<0,05$
HSF-1 pra – pasca	Tidak berbeda $p=0,935>0,05$	Tidak berbeda $p=0,115>0,05$	Berbeda $p=0,041<0,05$

Tabel 3. Uji korelasi antar ekspresi protein HSP70 dan HSF-1 dari total (stroma dan epitel), stroma, dan epitel jaringan polip hidung

Variabel	Total (stroma dan epitel)	Stroma	Epitel
HSP70 - HSF-1	$p=0,025<0,05$ $r= -0,540$	$p=0,032<0,05$ $r= -0,521$	$P=0,033<0,05$ $r =-0,517$



Gambar 5 Polip hidung sebelum terapi (kiri) dan setelah terapi (kanan)

DISKUSI

Beberapa peneliti berpendapat bahwa luka sebagai awal kejadian polip hidung, kemudian proses pemulihan luka yang abnormal menyebabkan tumbuhnya polip. Meng²⁰ menyatakan bahwa ditemukan kerusakan epitel di awal kejadian polip hidung, dan ekspresi molekul *epithelial cells junction*, seperti *E cadherin*, *ZO-1*, *Occludin*, adalah rendah. Epitel yang rapuh mudah rusak, sehingga kekuatan mekanik atau mediator inflamasi dapat menyebabkan kerusakan epitel. Wang²¹ menunjukkan bahwa infeksi *herpes simplex virus 1 (HSV1)* dapat merusak epitel mukosa hidung dan dapat memfasilitasi perlekatan *Staphylococcus aureus* ke mukosa hidung. Yeo NK²² meneliti peran rinovirus untuk kerusakan epitel dengan ekspresi *ZO-1*, *E cadherin*, *Occludin* pada epitel melemah. Alergen dapat juga merusak epitel dengan aktivitas *proteolysis* terhadap protein *tight junction dan adherens junction*.²³ Penelitian Takabayashi²⁴ pada pasien rinosinusitis kronis dengan polip, diamati penurunan level t-PA (aktivator plasminogen) terutama pada jaringan polip, sehingga deposisi fibrin menjadi lebih lama. Aktivator plasminogen membuat konversi plasminogen menjadi plasmin, dan kemudian berlanjut kejadian fibrinolisis. Berkurangnya level t-PA memfasilitasi deposisi fibrin yang abnormal dan mengurangi ekspresi kolagen pada polip hidung. Deposisi fibrin berperan untuk retensi albumin di stroma polip, menyebabkan naiknya tekanan osmotik stroma, sehingga air tertarik ke stroma dan timbul edema. Keterangan Takabayashi²⁴ menunjukkan kejadian polip hidung tumbuh karena proses pemulihan luka yang abnormal.

Untuk mengamati pemulihan luka pada polip hidung, peneliti memilih model tumbuhnya polip hidung pasca polipektomi sederhana. Pemberian terapi amoxisilin 3x 500 mg selama 1 minggu dan kortikosteroid topikal karena mempertimbangkan masalah etika, dan keharusan memberi terapi optimal berbasis bukti.²⁵

Peran HSP70 pada penyembuhan luka yang abnormal dijelaskan pada dua kejadian patologis. Pada jaringan keloid, ekspresi HSP70 diamati meningkat, akibatnya produksi kolagen meningkat.²⁶ Epitel menutup dan stroma mengalami pematatan. Keloid mengalami regresi pasca penekanan ekspresi HSP70. Sedangkan pada gangguan pemulihan luka penderita diabetes, ekspresi HSP70 dan ekspresi HSF-1 menurun, penutupan jaringan stroma maupun epitel terhambat, luka sulit menutup.¹⁷

Hasil pengamatan pada penelitian ini memperlihatkan bahwa gangguan pemulihan luka pada jaringan polip hidung berbeda dengan kejadian keloid maupun diabetes. Secara makroskopik, epitel polip tumbuh pada minggu ke-enam terjadi epitelialisasi, saat terjadi penutupan luka (gambar 5). Bengkak diakibatkan stroma edem, namun bukan karena jaringan padat.

Telah diketahui efek HSP70 intraselular sebagai anti-inflamasi dan efek proliferasi sel (anti apoptosis) dan HSP70 ekstraselular berefek pada peningkatan pembersihan debris luka melalui peningkatan kemampuan fagositosis makrofag. Penurunan HSP 70 pada kejadian polip hidung tumbuh, menyebabkan berlanjutnya inflamasi dan meningkatnya apoptosis, memungkinkan kejadian edema pada stroma.

Berdasarkan hasil perhitungan rerata pada semua area, ada perbedaan antara ekspresi HSF-1 polip hidung sebelum terapi, dengan nilai lebih rendah dari rerata HSF-1 polip hidung setelah terapi, walaupun dengan uji T, tidak ada perbedaan bermakna untuk area total ($p=0,935>0,05$) dan area stroma ($p=0,115>0,05$). Pada area epitel terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,041<0,05$). Pada penderita diabetes, terjadi kegagalan penutupan luka oleh karena menurunnya ekspresi HSP70, tetapi pada penelitian ini diamati bahwa polip hidung tumbuh terselimuti epitel, menunjukkan adanya penutupan luka. Diketahui bahwa tanpa

melalui HSP70, ekspresi HSF-1 dapat meningkatkan anti-inflamasi,²⁷ meningkatkan ekspresi *occludin-1*,¹⁴ dan mengaktifkan Bcl-2,²⁸ meningkatkan proliferasi sel epitel sehingga permukaan polip tumbuh dapat tertutup.

HSF-1 merupakan faktor transkripsi untuk HSP70. Saat tidak aktif, HSF-1 terikat dengan HSP70. Bila muncul protein yang mengalami denaturasi, HSP70 akan melepas HSF-1 dan mengikat protein yang terdenaturasi tersebut. HSF-1 yang terlepas akan aktif dan berpindah dari sitosol ke nukleus, dan dimulai proses pembentukan protein HSP70. Bila produksi HSP70 melebihi protein terdenaturasi, HSP70 akan mengikat kembali HSF-1, sehingga aktivitas HSF-1 inaktif. Korelasi antara HSP70 dan HSF-1 pada penelitian ini terbukti bermakna dengan kekuatan korelasi sedang dengan arah korelasi negatif pada semua area. Ada kejadian peningkatan ekspresi HSF-1 sementara ekspresi HSP70 menurun. Kejadian meningkatnya ekspresi HSF-1 yang diikuti dengan ekspresi HSP70 yang tidak meningkat, dapat diamati pada kejadian iskemi/reperfusi. Dugaan lain, aktifnya HSF-1 memerlukan peningkatan *level* ceramide, cAMP dan ion Ca²⁺ di sitosol. Kejadian rendahnya *level* cAMP menghalangi aktifnya HSF-1, sehingga tetap berada di sitosol, dan teramati ekspresinya meningkat dan akibatnya produksi HSP70 menurun.²⁹ Belum ada laporan penelitian ekspresi HSF-1 pada polip hidung rinosinusitis kronis.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa penurunan ekspresi HSP70 berpengaruh pada kejadian polip hidung tumbuh, dan peningkatan HSF-1 epitel berpengaruh pada kejadian polip hidung tumbuh. Didapati bahwa korelasi antara HSP 70 dan HSF-1 memiliki kekuatan sedang dengan arah negatif, yaitu terjadi peningkatan ekspresi HSF-1 dengan disertai penurunan ekspresi HSP70.

DAFTAR PUSTAKA

1. Seethala RR, Pant H. Pathology of nasal polyps. In: Onerci TM, Ferguson BJ (eds.), Nasal Polyposis. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010:17-26.
2. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, Mulle J. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy*. 2005; 60:452-458.
3. Swierczyriska M, Nizankowska-Mogilnoka E, Szczeklik A. Nasal Polyps and lower respiratory tract relationship. In: Onerci TM, Ferguson BJ (eds), Nasal Polyposis, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2010; 111-118.
4. Picado C. Nasal Polyposis: A model of chronic airways inflammation. In: Pawankar R et al. (eds), *Allergy Frontier: Clinical Manifestations*. Springer; 2009:67-78.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Mulloji. European Position Paper on Nasal Polyps. *Rhinology*. 2007; 45; suppl.20:1-139.
6. Bellussi LM, Lauriello M, Passali FM, Passali D. Relapses after surgery and their prevention. In: Onerci TM, Ferguson BJ (eds.), Nasal Polyposis, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010: 191-198.
7. Wynn R, Har-El G, Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope*. 2004; 114(5):811-3.
8. Bachert C., Bahrani N., Dausary S., Crombruggen K, Kryska O. The Pathogenesis of CRS: An Update, *Curr Otorhinolaryngol Rep*; 2013; 1: 25-32.
9. De Maio A. Heat shock protein: Facts, Thoughts, and Dreams. *Shock*; 1999; 11(1):1-12.
10. Amorim F, and Moseley PL. Heat shock protein and inflammation. In *Heat shock proteins and whole body physiology*. Springer science+Business Media.2010; 57-83.

11. Bitar M S, Farook T, John B, Francis I M, Heat-shock protein 72/73 and impaired wound healing in diabetic and hypercortisolemic states. *Surgery*, 1999; 125 (6).
12. Kovalchin JT1, Wang R, Wagh MS, Azoulay J, Sanders M, Chandawarkar RY. In vivo delivery of heat shock protein 70 accelerates wound healing by up-regulating macrophage-mediated phagocytosis. *Wound Repair Regen*. 2006; 14(2):129-37.
13. Vigh LI, Horváth I, Maresca B, Harwood JL, Can the stress protein response be controlled by ‘membrane-lipid therapy’? *Trends Biochem Sci*. 2007; 32(8):357-63.
14. Dokladny K, Ye D, Kennedy JC, Moseley PL, Ma TY. 2008, Cellular and molecular mechanisms of heat stress-induced up-regulation of occludin protein expression, regulatory role of heat shock faktor-1. *Am. J. Pathol*. 2008; 172(3):659-670.
15. Lin ZQ, Kondo T, Ishida Y, Essential involvement of IL-6 in the skin wound healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6-deficient mice, *Journal of leukocyte Biology*. 2003; 73:713-721.
16. Mushtaq S, Naqvi ZA, Siddiqui AA. Albumin precursor and Hsp70 modulate corneal wound healing in organ culture model. *J Acta histochemica*. 2011; 113:36-42.
17. Atalay M, Oksala N, Lappalainen J, Laaksonen DE, Sen CK, Roy S. Heat shock proteins in diabetes and wound healing. *Cure Protein Pept Sci* 2009; 10(1):85-95.
18. Kim EK, Park JD, Shim SY, Kim HS, Effect of chronic hypoxia on proliferation, apoptosis, and HSP70 expression in mouse broncholar epithelial cells. *Physiol Res*, 2006; 55:405-411.
19. Malyshev I, HSP70 in the Immune Responses. In *Immunity, Tumors and Aging: The Role of HSP70*, Springer, London, 2013; 63-81.
20. Meng J, Zhou P, Liu Y, Liu F, Yi X, The Development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodeling, *PLoS ONE*; 2013; 8(12): 1-13.
21. Wang XD, Zhang N, Glorieux S. Herpes simplex virus type 1 infection facilitates invasion of *Staphylococcus aureus* into nasal mucosa and nasal polyps tissues. *PLoS ONE*: 2012.
22. Yeo NK1, Jang YJ. Rhinovirus infection-induced alteration of tight junction and adherens junction components in human nasal epithelial cells. *Laryngoscope*. 2010 120(2):346-52.
23. Evans SM, Blyth DI, Wong T, Sanjar S, West MR. Decreased distribution of lung epithelial junction proteins after intratracheal antigen or lipopolysaccharide challenge: correlation with neutrophil influx and levels of BALF sE-cadherin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27:446-454.
24. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J Respir Crit Care med*. 2013; 187:49-57.
25. Wardani RS, Mangunkusumo E. Polipektomi sederhana endoskopik rawat jalan dilanjutkan steroid intranasal sebelum Bedah Sinus Endoskopik Fungsional. *ORLI* 2012; 42 (1): 13-22.
26. Lee JH, Shin JU, Jung I, Lee H, Rah DK, Jung JY, Lee WJ. Proteomic profiling reveals upregulated protein expression of Hsp70 in Keloids. *BioMed Research International*. 2013; 1-9.
27. Xiao X, Zhang H, Tang D, Shi Y. 2006. Gene expression regulation of cytokine by heat shock faktor 1 (HSF-1) and HSP 70 during endotoxemia. *Shock*: 25 (6):63-4.

28. Jacobs AT, Marnett LJ. HSF1- mediated BAG3 Expression attenuates apoptosis in 4-hydroxynonenal-treated colon cancer cells via stabilization of anti-apoptotic Bcl-2 proteins. *The Journal of Biological Chemistry*. 2009; 284(14); 9176-83.
29. Evgen'ev MB et al, Molecular function of heat shock protein. In: *heat shock protein and whole body adaptation to extreme environment*. Springer science + business media Dordrecht; 2014;11-34.